



(19) **RU** (11) **2 195 284** (13) **C1**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/5513, A 61 P 1/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001120481/14, 23.07.2001

(24) Дата начала действия патента: 23.07.2001

(46) Дата публикации: 27.12.2002

(56) Ссылки: ГОЛИКОВ С.Н. и др. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. - СПб: Гиппократ, 1993, с.288. RU 93050724 А, 10.11.1996. Поликлиническая терапия. /Под ред. В.А.Галкина. - М., 2000, с.150-155. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М., 2001, ч.1, с.83.

(98) Адрес для переписки:  
634050, г.Томск 50, Московский тракт, 2,  
СГМУ, отдел интел. собст. и внедрений, пат.  
пов. Н.Г.Зубаревой

(71) Заявитель:  
Сибирский государственный медицинский университет

(72) Изобретатель: Плотникова Е.Ю.,  
Белобородова Э.И.

(73) Патентообладатель:  
Сибирский государственный медицинский университет,  
Плотникова Екатерина Юрьевна,  
Белобородова Эльвира Ивановна

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИ-ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

(57) Реферат:  
Изобретение относится к медицине, в частности к гастроэнтерологии, и касается лечения гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста. Для этого на фоне

диеты 5, введения холагола дополнительно используют Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней. Способ обеспечивает повышение эффекта лечения при удлинении ремиссии заболевания. 3 табл.

RU 2 195 284 C1

RU 2 195 284 C1



(19) **RU** (11) **2 195 284** (13) **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/5513, A 61 P 1/16**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001120481/14, 23.07.2001

(24) Effective date for property rights: 23.07.2001

(46) Date of publication: 27.12.2002

(98) Mail address:  
634050, g.Tomsk 50, Moskovskij trakt, 2,  
SGMU, otдел intel. sost. i vnedrenij, pat.  
pov. N.G.Zubarevoj

(71) Applicant:  
Sibirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet

(72) Inventor: Plotnikova E.Ju.,  
Beloborodova Eh.I.

(73) Proprietor:  
Sibirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet,  
Plotnikova Ekaterina Jur'evna,  
Beloborodova Ehl'vira Ivanovna

(54) **METHOD OF TREATMENT OF HYPERTENSION-HYPERKINETIC FORM OF DYSKINESIA OF BILIFEROUS WAYS IN YOUNG PERSONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gastroenterology.  
SUBSTANCE: invention relates to treatment of young patients with hypertension-hyperkinetic form of dyskinesia of biliferous ways. Method involves the use of Grandaxin in the dose by 50 mg, 2 times per a day in the morning and in dinner for

10 days and then by 50 mg in the morning for 20 days additionally on the background of diet No. 5 and cholagol administration. Method provides enhancement of treatment effect and prolongation of disease remission. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 3 tbl

RU 2 195 284 C1

RU 2 195 284 C1

Изобретение относится к области медицины, гастроэнтерологии, и касается способов лечения гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста.

Наиболее близким по технической сущности является способ (1), заключающийся в соблюдение диеты 5 по Певзнеру, приеме таблеток Но-шпа (No-Spa) в дозе 40 мг 3 раза в сутки натощак в течение 10 дней, Холагола (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней и экстракта Пустырника (Tinktura Leonuri) по 20 капель 3 раза в день в течение 30 дней.

Однако данный способ имеет следующие недостатки: на фоне лечения у пациентов отмечается вялость, снижение работоспособности, сонливость, снижение артериального давления, ремиссия нестойкая, остаются признаки вегетативной дистонии.

Новую техническую задачу - повышение эффективности лечения за счет стойкой нормализации функции вегетативной нервной системы, удлинения сроков ремиссии, снижения числа осложнений - решают применением нового способа лечения гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей (гиперДЖВП) у лиц молодого возраста, включающего в себя соблюдение диеты 5 по Певзнеру, прием холагола по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, причем дополнительно назначают прием препарата Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней.

Способ осуществляют следующим образом.

После установки диагноза, который был подтвержден клинически - жалобы, анамнез, объективный осмотр, проводят фракционное дуоденальное хроматическое зондирование с исследованием желчи, динамическое ультразвуковое исследование желчного пузыря с пробным завтраком (2, 3, 4). Также всем больным проводят оценку психологического состояния по ряду тестов (СМОЛ, Спилбергера-Ханина, Айзенка, Хека-Хесса) для выявления уровня тревожности и невротизации (5, 6, 7, 8). Вегетативный статус исследуют при помощи разработанной нами оригинальной программы "КОРВЕГ" (9), включающей в себя математический анализ сердечного ритма по Баевскому и клинические аспекты по Вейну-Соловьевой (10, 11, 12, 13). Далее назначают диету 5 по Певзнеру, Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, таблетки Грандаксин (Grandaxin) по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг (1 таб.) утром в течение 20 дней.

В клиническом исследовании принимали участие 64 пациента с гиперДЖВП в возрасте от 18 до 21 года, контрольную группу составили 25 здоровых людей такого же возраста. Диагноз был подтвержден клинически - жалобы, анамнез, объективный осмотр, проводилось фракционное дуоденальное хроматическое зондирование с исследованием желчи, динамическое ультразвуковое исследование желчного пузыря с пробным завтраком. Также всем

больным проводилась оценка психологического состояния по ряду тестов (СМОЛ, Спилбергера-Ханина, Айзенка, Хека-Хесса) для выявления уровня тревожности и невротизации. Вегетативный статус исследовался при помощи разработанной нами оригинальной программы "КОРВЕГ", включающей в себя математический анализ сердечного ритма по Баевскому и клинические аспекты по Вейну-Соловьевой.

В работе нами были пролечены 2 группы пациентов. 33 пациента с гиперДЖВП получали стандартное лечение, 31 пациент в комплексе лечения получали препарат Грандаксин по схеме: 100 мг/сут 10 дней, затем 50 мг/сут в течение 20 дней.

Стандартное лечение (прототип лечения) включало в себя: соблюдение диеты 5 по Певзнеру, т. Но-шпа (No-Spa) 40 мг 3 раза в сутки натощак в течение 10 дней, Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней и экстракт Пустырника (Tinktura Leonuri) по 20 капель 3 раза в день в течение 30 дней (15, 25, 32, 40). В динамике клиническое улучшение наступило у всех пациентов, приступы болей исчезли полностью у 18 (54%) и стали реже у 15 (46%) больных. Диспепсические нарушения прекратились у 14 (42%) и проявлялись в меньшей степени у 19 (58%) исследуемых. Все пациенты на фоне лечения, особенно в первые 10 дней, когда принимали т. Но-шпа и экстракт пустырника, отмечали вялость, снижение работоспособности, сонливость, снижение артериального давления. При ультразвуковом исследовании отмечалась нормализация функции желчного пузыря у 20 (61%) человек, у остальных гиперкинезия сохранялась, хотя и в меньшей степени. При исследовании психологического статуса в динамике отмечалось незначительное уменьшение уровня тревожности (7%) и нейротизма (7,5%). Достоверных изменений со стороны вегетативной нервной системы не было. Через 3-4 недели после проведенного курса лечения у 23 (70%) пациентов боли и диспепсия восстановились. Данные проведенного исследования представлены в табл. 1.

Пациенты второй группы соблюдали диету 5 по Певзнеру, принимали Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, т. Грандаксин (Grandaxin) по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг (1 таб.) утром в течение 20 дней. Но-шпа и экстракт пустырника не назначались. Проявления диспепсического и болевого синдромов исчезли полностью у 25 (80,6%) и значительно реже проявлялись у 6 (19,4%) больных. За период лечения у 29 (93,5%) больных гиперДЖВП значительно реже стали выявляться жалобы астеновегетативного характера (повышенная утомляемость, бессонница, слабость, раздражительность, тревога, повышенная возбудимость, сердцебиения, боли в сердце, чувство нехватки воздуха), у оставшихся 2 человек эти симптомы уменьшились незначительно. На фоне лечения пациенты отмечали высокую умственную и физическую активность, работоспособность была полностью сохранена, артериальное давление оставалось стабильным. После

курса лечения пациенты сохраняли хорошее самочувствие в течение нескольких месяцев.

По данным ультразвукового исследования в динамике у 21 (68%) пациентов гиперДЖВП нормализовалась, а у 10 (32%) моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря значительно улучшилась.

При лечении предлагаемым способом было отмечено достоверное снижение уровня реактивной тревожности на 11,5% ( $p \leq 0,01$ ) и степени невротизации по Хекс-Хессу на 13,2% ( $p \leq 0,01$ ). На фоне приема Грандаксина при исследовании функции вегетативной нервной системы в динамике отмечалось улучшение парасимпатической регуляции в покое и симпатической регуляции при нагрузке при частотном и спектральном анализе ритма сердца. Данные представлены в табл. 2.

Сравнение результатов терапии убедительно доказывает, что применяемый ранее способ-прототип носит симптоматический характер, снижает работоспособность, имеет ряд побочных эффектов, ремиссия после лечения нестойкая, сохраняются признаки вегетативной дисфункции.

Терапия с помощью предлагаемого способа является патогенетической, так как Грандаксин обладает выраженным вегетокорректирующим, анксиолитическим и психостимулирующим действием (10, 11, 12). При этом он лишен седативного, миорелаксирующего и токсического эффектов, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, его метаболиты не обладают фармакологической активностью, улучшает работоспособность, дозировка препарата Грандаксин подобрана на основании изучения клинических данных, полученных в результате наблюдения данной категории больных. Она необходима и достаточна для получения заявленного положительного эффекта. Использование в начале курса общетерапевтической дозы оказалось достаточно для получения стойкого хорошего эффекта нормализации вегетативных отклонений, а назначение препарата в поддерживающей дозе 50 мг в сутки способствовало закреплению эффекта и продлению сроков ремиссии без излишнего лекарственного воздействия на организм пациента.

В патогенезе первичных дискинезий ведущую роль играют корковые механизмы регуляции (13, 14) - это проявление общей вегетативной дисфункции организма, возникающей на фоне общего невроза, дисэнцефальных расстройств (15), в результате нейрогуморальных и интерорецептивных воздействий по типу висцеро-висцерального рефлекса при патологии брюшной полости (16, 17).

Гипермоторная дискинезия чаще наблюдается при патологической активации (усилении холинергического звена) парасимпатической нервной системы на физическую или психоэмоциональную нагрузку (18, 19). В клинической картине ДЖВП, наряду с симптомами, указывающими на нарушение функции желудочно-кишечного тракта, отмечаются патологические изменения со стороны центральной и вегетативной нервной систем - головные боли, быстрая утомляемость, раздражительность, патологический

дермографизм, дистальный гипергидроз, а также нарушения сердечно-сосудистой системы в виде тахи- и брадикардии, экстрасистолии, приглушенности тонов сердца, систолического шума функционального характера, склонности к понижению артериального давления (20).

При статистической обработке оценивалась достоверность различий абсолютных и относительных показателей с использованием коэффициента  $t$  Стьюдента для трех уровней значимости - 5%, 1%, 0,1%. Как видно из табл. 3, все исследуемые показатели были достоверно отличны между пролеченными группами больных и значительно меньше (недостоверно) отличались между показателями "до лечения" и "после лечения" в группе со стандартной терапевтической схемой. Результаты проведенного сравнения терапевтического эффекта разных схем лечения представлены в табл. 3.

Результаты клинических наблюдений представлены в табл. 1, 2, 3, где:

УЗИ<sub>40</sub> - сокращение желчного пузыря в % через 40 минут после приема желчегонного завтрака; Спилбергер - уровень реактивной тревожности в баллах по шкале Спилбергера-Ханина; Хекс-Хесс - степень невротизации по шкале Хекс-Хесса в баллах; ВР - вариационный размах; ВР<sub>стоя</sub>/ВР<sub>лежа</sub> - показатель парасимпатической реакции; VLF - волны второго порядка, отражающие гуморальный уровень регуляции; ИН - индекс напряжения регуляторных систем; ИВР - индекс вегетативного равновесия.

Таким образом, предлагаемый способ лечения гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей (гиперДЖВП) у лиц молодого возраста позволяет провести лечение с наименьшими осложнениями и более длительной и стойкой ремиссией.

Литературные источники

1. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. - СПб.: Гиппократ, 1993. - 288с.

2. Галкин В.А. Принципы диагностики, лечения и профилактики хронического некалькулезного холецистита // Терап. архив. - 1987. - 5. - С. 130-135.

3. Ипатов Ю.П. Рентгенологические и эхографические исследования желчных путей // Билиарная патология у детей: Сборник научных трудов. Москва Казань, 1993. - С. 23-37.

4. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование. - М., 1998. - 192 с.

5. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. - М.: Медицина, 1976. - 186 с.

6. Блейхер В. М., Крук И.В., Боков С.Н. Практическая психопатология. - Ростов-н/Д.: "Феникс", 1996. - 448 с.

7. Парцеляк С.А. Вегетативные дисфункции (вегетозы) в клинике внутренних болезней у лиц молодого возраста: методология диагностики и лечения. Дисс... докт. мед. наук. - СПб., 1996. - 391 с.

8. Саидова М.В., Габдулисламова О.В. Состояние вегетативного статуса у больных с дискинезией желчевыводящих путей //

Казанский медицинский журнал. - 1990. - 4. - С. 296.

9. Программа для ЭВМ "Корвег", авторы: Плотникова Е.Ю. и др., свидетельство об официальной регистрации 200061883 от 8 сентября 2000 г. Российского Агентства по патентам и товарным знакам.

10. Ф.Б. Березин, М.П. Мирошников, *Materia Medica*, 1 (9), 1996.

11. Грандаксин - глазами психиатров и интернистов. Материалы Национального Конгресса "Человек и лекарство". Москва, 19 апреля 2000.

12. Nakanishi T., Yoshimura M., *Rinsho Byori*, 41 (11), 1993.

13. Yamaguchi K., Suzuki K., *Can J Physiol Pharmacol*, 61 (6), 1983.

14. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачек Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. - М.: Медицина, 1994. - 240 с.

15. Карвасарский Б. Д., Простомолов В.Ф. Невротические расстройства внутренних органов. - Кишинев: Штиинца, 1988. - 166 с.

16. Пелешук А.П., Ногаллер А.М. Ревенок Е.Н. Функциональные заболевания пищеварительной системы. - Киев, 1985. - 200 с.

17. Братолобова Т. Н., Смирнова Л. Е. Психовегетативные нарушения у больных дискинезией желчевыводящих путей // Клин.

медицина. - 1983. - 11. - С. 133-135.

18. Салова Л.М., Воробьев Л.П. Дифференциальная диагностика дискинезий желчевыводящих путей / Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. Сборник научных работ. - М., 1992. - С. 60-64.

19. Ногаллер А. М. Заболевание желчного пузыря и желчных путей. - М.: Медицина, 1969. - 376 с.

20. Смирнова Л. Е. Особенности психовегетативных нарушений и их роль в генезе дискинезий желчевыводящих путей // Клиника, диагностика, лечение нейрогенных соматических заболеваний: Тез. докладов. - Пермь, 1981. - С. 198-199.

21. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии - М.: Медицина, 1979. - 289 с.

#### Формула изобретения:

Способ лечения

гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста, включающий назначение диеты 5 по Певзнеру и холагола по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, отличающийся тем, что дополнительно назначают прием препарата Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица1

Сводная таблица психовегетативных показателей в динамике на фоне  
стандартного лечения пациентов с гиперкинетической формой ДЖВП

Показатели	Контроль N=25 M±m		ГиперДЖВП N=33 M±m			
			До лечения		После лечения	
УЗИ <sub>40</sub>	54,5±1,1		78,2±5,2***		66,1±4,1•	
Спилбергер	38,7±1,93		47,5±1,56***		44,3±1,12	
Хек-Хесс	9,0±0,87		20,45±1,19***		18,9±1,1	
Вегет.статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,33±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01 **	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01
ВР <sub>стоя</sub> / ВР <sub>лежа</sub>	0,88±0,1		1,036±0,1***		1,01±0,1	
VLF	0,41±0,04	0,17±0,01	0,27±0,03 **	0,17±0,02	0,29±0,03	0,17±0,02
ИН	31,79±3,42	47,37±4,88	47,44±4,75 **	65,97±2,31 **	44,44±5,23	63,97±4,62
ИВР	55,7±6,33	63,24±5,91	79,99±3,42 **	87,72±2,31 ***	76,84±4,85	83,61±5,52

Достоверность различий с контролем \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Достоверность различий до и после лечения •p<0,05 ••p<0,01 •••p<0,001

RU 2195284 C1

RU 2195284 C1

Таблица 2

Сводная таблица психовегетативных показателей в динамике на фоне лечения  
Грандаксином пациентов с гиперкинетической формой ДЖВП

показатели	Контроль N=25 M±m		ГиперДЖВП N=31 M±m			
			До лечения		После лечения	
УЗИ <sub>40</sub>	54,5±1,1		78,2±5,2		62,1±1,3***	
Спилберггер	37,8±1,93		47,5±1,56***		41,2±1,34**	
Хек-Хесс	9,0±0,87		20,45±1,19***		15,4±1,1***	
Вегет. статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,33±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01	0,31±0,01	0,29±0,01
			**		•	
ВР <sub>стоя</sub> / ВР <sub>лежа</sub>	0,88±0,1		1,036±0,1***		0,91±0,1•	
VLF	0,41±0,04	0,17±0,01	0,27±0,03	0,17±0,02	0,38±0,03	0,18±0,02
			**		•	
ИН	31,79±3,4	47,37±4,8	47,44±4,7	65,97±2,3	35,56±3,2	52,36±4,2
	2	8	5**	1**	5•	8•
ИВР	55,7±6,33	63,24±5,9	79,99±3,4	87,72±2,3	69,15±3,4	72,15±4,1
		1	2**	1***	1•	2••

Достоверность различий с контролем \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

Достоверность различий до и после лечения •p<0,05 ••p<0,01 •••p<0,001

RU 2195284 C1

RU 2195284 C1

Таблица 3

Сравнительные результаты лечения пациентов с гиперкинетической формой

ДЖВП

показатели	До лечения N=64M±m		1 группа N=33M±m		2 группа N=31M±m	
УЗИ <sub>40</sub>	78,2±5,2		66,1±4,1		62,1±1,3**	
Спилбергер	47,5±1,56		47,5±1,56		41,2±1,34**●	
Хек-Хесс	20,45±1,19		18,9±1,19		15,4±1,1**●	
Вегет.статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,28±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01	0,31±0,01 *	0,29±0,01
					●	
ВР <sub>стоя</sub> / ВР <sub>лежа</sub>	1,036±0,1		1,01±0,1		0,91±0,1*●	
VLF	0,27±0,03	0,17±0,02	0,29±0,03	0,17±0,02	0,38±0,03	0,18±0,02
					**●	
ИН	47,44±4,75	65,97±2,31	44,44±5,23	63,97±4,62	35,56±3,25	52,36±4,28
					*●	**●
ИВР	79,99±3,42	87,72±2,31	76,84±4,85	83,61±5,52	69,15±3,41	72,15±4,12
					*●	**●

Достоверность различий с контролем \*p&lt;0,05 \*\*p&lt;0,01 \*\*\*p&lt;0,001

Достоверность различий между 1 и 2 группами ●p&lt;0,05 ●●p&lt;0,01 ●●●p&lt;0,001

RU 2195284 C1

RU 2195284 C1